

Joanna Spaczyńska, Agnieszka Fuchs, Magdalena Duda-Wiewiórka,
Michał Mleko, Kazimierz Pityński

Received: 20.05.2019

Accepted: 12.08.2019

Published: 30.08.2019

Uogólniona reakcja zapalna w nowotworach narządu rodno- Systemic inflammatory response in gynecologic cancers

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Kazimierz Pityński, Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Kazimierz Pityński, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 85 60, e-mail: pitynski@wp.pl

Streszczenie

Rola reakcji zapalnej w karcynogenezie jest przedmiotem licznych badań. Opracowano koncepcję mechanizmu systemowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response*, SIR), na której podstawie poszukuje się związku między nasileniem reakcji zapalnej a przebiegiem choroby nowotworowej i rokowaniem. Markery stanu zapalnego znalazły zastosowanie w szacowaniu czasu wolnego od progresji, przykładowo w nowotworach jelita grubego, wykazano również przydatność niektórych wskaźników reakcji zapalnej w szacowaniu czasu całkowitego przeżycia w nowotworach przełyku, wątroby, żołądka czy trzustki. W artykule przeanalizowano obecny stan wiedzy na temat roli markerów stanu zapalnego w określaniu rokowania w nowotworach błony śluzowej macicy, jajnika oraz szyjki macicy. Do stosowanych wskaźników zalicza się: stosunek neutrofili do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), GPS (Glasgow Prognostic Score), mGPS (Modified GPS), stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) czy limfocytów do monocytów (*lymphocyte-to-monocyte ratio*, LMR). Trwają badania nad rolą neutrofili w zwiększeniu produkcji jednego z najważniejszych czynników neoangiogenezy guzów nowotworowych (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Zastosowanie znajdują także dobrze poznane wyznaczniki stanu zapalnego, takie jak poziom białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), którego podwyższona wartość może się wiązać z krótszym czasem przeżycia w złośliwym nowotworze jajnika. Istnieją wstępne dowody na związek między nasiloną reakcją zapalną a rokowaniem w nowotworach narządu rodno. Aby jednak można było wprowadzić wskaźniki stanu zapalnego do codziennej praktyki klinicznej, konieczne są prospektywne badania na większych grupach.

Słowa kluczowe: rak jajnika, rak szyjki macicy, rak endometrium, stan zapalny

Abstract

The role of inflammatory response in carcinogenesis is the subject of numerous studies. A concept of systemic inflammatory response was developed to identify the relationship between increased inflammatory response and the course of cancer and prognosis. Inflammatory markers are used to estimate progression-free survival in e.g. colon cancer. Some inflammatory markers are also useful in estimating total survival in patients with esophageal, liver, gastric or pancreatic cancer. In this paper, we evaluated the current state of knowledge on the role of inflammatory markers in estimating prognosis in patients with endometrial, ovarian and cervical cancer. The markers used include the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Glasgow Prognostic Score (GPS), Modified GPS (mGPS), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR). There are ongoing studies investigating the role of neutrophils in increasing the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) – one of the key mediators of neoangiogenesis in tumors. Well-known inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), elevated levels of which may indicate shorter survival in ovarian carcinoma, are also useful. There is preliminary evidence supporting the relationship between increased inflammatory response and prognosis in gynecologic cancers. However, prospective studies in larger patient populations are needed to introduce inflammatory markers into everyday clinical practice.

Keywords: ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, inflammation

WSTĘP

Stan zapalny jest odpowiedzią organizmu na czynnik zewnętrzny zaburzający naturalną homeostazę ustroju.

Związek między stanem zapalnym a procesem nowotworowym sugerowany był już w XIX wieku, kiedy to Virchow zauważył, iż duża część guzów nowotworowych powstaje w miejscu przewlekłego zapalenia. Zaburzenie procesów zapalnych za sprawą szeregu mediatorów prowadzi do zapoczątkowania uszkodzeń DNA i powoduje niestabilność genetyczną⁽¹⁾.

Lokalna reakcja zapalna może ulec rozszerzeniu i przejść w postać uogólnioną. Zależności między rozwojem nowotworów a toczącym się stanem zapalnym – udowodnione w licznych badaniach doświadczalnych i obserwacyjnych – doprowadziły do wypracowania koncepcji systemowej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory response*, SIR) i próby wykorzystania laboratoryjnych oznak zapalenia jako czynników rokowniczych u chorych na nowotwory.

Badania wykazały, że pacjenci z rakiem jelita grubego, u których wystąpił nasilony proces zapalny, charakteryzowali się krótszym czasem wolnym od progresji i krótszym czasem całkowitego przeżycia⁽²⁻⁴⁾.

Stosunek neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) to marker stosowany do oceny równowagi między pronowotworowym rozwojem zapalenia zależnego od neutrofilów a przeciwnowotworową odpowiedzią immunologiczną związaną z limfocytami. Wyższy poziom wskaźnika NLR może oznaczać tendencję organizmu do większej aktywności pobudzającej wzrost guza i mniejszej aktywności przeciwnowotworowej⁽⁵⁾. Przypuszcza się, iż neutrofile promują powstawanie krążącego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który jest jednym z ważniejszych czynników neoangiogenezy guzów nowotworowych^(6,7).

Kolejnymi wykorzystywanymi markerami stanu zapalnego są wskaźniki GPS (Glasgow Prognostic Score) i mGPS (Modified GPS), wyliczane na podstawie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) i albumin. W ostatnim przeglądzie systematycznym, obejmującym 32 artykuły (16 160 pacjentów), przedstawiono zależność między podwyższonym GPS/mGPS a krótszym czasem całkowitego przeżycia w nowotworach m.in. jelita grubego, przełyku, wątroby, żołądka i trzustki⁽⁸⁾.

W przypadku nowotworów narządu rodneg znaczenie prognostyczne markerów uogólnionej reakcji zapalnej jest znacznie słabiej poznane niż w przypadku nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego.

SIR A NOWOTWORY NARZĄDU RODNEGO

Nowotwory błony śluzowej trzonu macicy

Zachorowalność na nowotwory złośliwe błony śluzowej trzonu macicy wzrosła w ostatnich trzech dekadach prawie

INTRODUCTION

Inflammation is a body's response to an external factor disturbing the natural systemic homeostasis.

The relationship between inflammation and a neoplastic process was already suggested in the 19th century, when Virchow observed that a large number of tumors develop at sites of chronic inflammation. The impairment of inflammatory processes leads through a number of mediators to DNA damage and, consequently, genetic instability⁽¹⁾.

Local inflammatory response may expand and progress to systemic inflammation. The relationships between carcinogenesis and an ongoing inflammatory process, which have been demonstrated in experimental and observational studies, have led to a concept of systemic inflammatory response (SIR) and an attempt to use laboratory markers of inflammation as prognostic factors in patients with cancer.

Studies have shown shorter progression-free survival and total survival in patients with colon cancer who developed increased inflammation⁽²⁻⁴⁾.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a marker used to assess the balance between pro-tumor neutrophil-mediated inflammation and lymphocyte-mediated anti-tumor immune response. Increased NLR may indicate higher tumor growth promoting activity and lower anticancer activity in the body⁽⁵⁾. It is believed that neutrophils promote the formation of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is one of the key mediators of neoangiogenesis in tumors^(6,7).

Glasgow Prognostic Score (GPS) and Modified GPS (mGPS), which are calculated based on C-reactive protein (CRP) and albumins, are also useful inflammatory markers. The latest systematic review covering 32 papers (16,160 patients) showed a relationship between increased GPS/mGPS and shorter total survival in, among other things, colon, esophageal, liver, gastric and pancreatic cancer⁽⁸⁾.

The prognostic role of systemic inflammatory markers in gynecologic cancers is much less understood compared to gastrointestinal tumors.

SIR AND GYNECOLOGIC TUMORS

Endometrial cancer

The incidence of endometrial malignancies has nearly doubled in the last three decades and is still on the rise⁽⁹⁾. Etiopathogenetically, two main types of endometrial cancer may be distinguished: endometrioid adenocarcinoma (type 1), which develops due to estrogenic hyperstimulation, and non-endometrioid adenocarcinoma (type 2), most often serous and clear cell carcinomas. Endometrial cancer risk factors include obesity, nulliparity, diabetes mellitus, early menstruation onset, late menopause, hormone replacement therapy, and the use of tamoxifen in postmenopausal women⁽¹⁰⁾.

dwukrotnie i stale rośnie⁽⁹⁾. Etiopatogenetycznie wyróżniamy dwa główne typy raka endometrium: typ I to gruczolakorak endometrioidalny, rozwijający się jako efekt nadmiernej stymulacji estrogenami, a typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, najczęściej rak surowiczy i jasnomórkowy. Do czynników ryzyka raka endometrium należą: otyłość, nierództwo, niepłodność, cukrzyca, wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej czy przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym⁽¹⁰⁾.

Istnieją doniesienia o roli procesu zapalnego w rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Brak jest jednoznacznych dowodów, które można by zestawzić z wybranymi czynnikami ryzyka – otyłością lub zaburzeniami hormonalnymi. Endometrium to tkanka ulegająca regularnej przebudowie w okresie rozrodczym. Opisano mechanizm reakcji zapalnej w błonie śluzowej trzonu macicy na skutek otyłości, zespołu policystycznych jajników, starzenia się organizmu, menopauzy i cukrzycy. W wymienionych stanach w endometrium produkowane są w nadmiernej ilości markery stanu zapalnego – IL-6, TNF- α , IL-1, IKK, NF- κ B, COX2, PGE2 i inne⁽¹¹⁾ – pod których wpływem może dochodzić do zapoczątkowania procesu karcynogenezy i rozwoju raka endometrium.

W ostatnio opublikowanych pracach autorzy udowadniają, iż przedoperacyjny wskaźnik NLR może być używany do przewidywania obecności przerzutów do węzłów chłonnych w raku endometrium, a także obecności nacieku w szyjce macicy. Wskazują również, że NLR nie zależy od wskaźnika masy ciała pacjentki, a więc jest wskaźnikiem bardziej obiektywnym od poziomu CA-125 w surowicy krwi^(12,13). Związek między podwyższonym NLR a przerzutami w węzłach chłonnych w wielu nowotworach litych dotyczy też skrócenia czasu przeżycia⁽¹⁴⁾.

W kolejnej analizie, odnoszącej się do grupy ponad 600 pacjentek z rakiem endometrium, zaobserwowano przydatność NLR oraz PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*), czyli stosunku płytek krwi do limfocytów, jako dodatkowych markerów progresji nowotworu, głębokości nacieku i stopnia histologicznego zaawansowania. Dodatkowo PRL miał wartość prognostyczną u chorych pierwotnie leczonych operacyjnie⁽¹⁵⁾.

Istnienie zależności między NLR a czasem przeżycia po pierwotnym leczeniu operacyjnym ustalono w wielu typach nowotworów litych⁽¹⁴⁾. W analizie obejmującej 2638 pacjentów z różnymi nowotworami wyliczono, że punkt odcięcia NLR > 3 statystycznie istotnie koreluje z czasem całkowitego przeżycia w raku żołądka, wątroby, dróg żółciowych, pęcherza moczowego, piersi i endometrium⁽⁸⁾.

Rak szyjki macicy

Szczyt zachorowalności na raka szyjki macicy przypada między 45. a 64. rokiem życia. Rocznie stwierdza się w Polsce prawie 3 tys. nowych przypadków. Umieralność stopniowo spada, lecz nadal jest w Polsce o 70% wyższa od przeciętnej

There are reports on the role of inflammation in the development of endometrial cancer. However, there is no clear evidence that could be correlated with selected risk factors, such as obesity or hormonal disorders. Endometrium is a tissue that undergoes regular remodeling during the reproductive period. A mechanism of endometrial inflammatory response to obesity, polycystic ovary syndrome, ageing, menopause and diabetes mellitus has been described. This response involves endometrial overproduction of inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- α , IL-1, IKK, NF- κ B, COX2, PGE2, etc.⁽¹¹⁾, which may trigger carcinogenesis and endometrial cancer development.

Recently published studies demonstrated that preoperative NLR may be used to predict lymph node and cervical involvement in endometrial cancer. They also showed that NLR is not correlated with body mass index; therefore, it is more objective than serum CA-125 levels^(12,13). Increased NLR correlates with lymph node involvement and shorter survival in many solid tumors⁽¹⁴⁾. Another analysis, which was performed in 600 patients with endometrial cancer, showed the usefulness of NLR and PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*) as additional markers of tumor progression, depth of invasion and grade. Furthermore, PRL showed a prognostic value in patients initially treated with surgery⁽¹⁵⁾.

The relationship between NLR and survival after initial surgical treatment was investigated in many types of solid tumors⁽¹⁴⁾. It was estimated in an analysis in 2,638 patients with different types of tumors that the cut-off point for NLR > 3 is statistically significantly correlated with total survival in gastric, liver, bile duct, bladder, breast and endometrial cancer⁽⁸⁾.

Cervical cancer

The peak incidence of cervical cancer occurs between the ages of 45 to 64 years. Almost 3,000 new cases are diagnosed annually in Poland. Although the mortality is gradually decreasing, it is still 70% higher in Poland compared to the average for European Union countries⁽⁹⁾. The effectiveness of programs for early detection of cervical cancer is still unsatisfactory.

There are contradictory reports on the relationship between systemic inflammatory response and the development of cervical cancer. However, a recent meta-analysis of 9 studies (2,804 patients in total) showed that high preoperative NLR may be associated with worse prognosis in cervical cancer. Also, correlations were found between increased NLR and tumor mass, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) stage and lymph node involvement. However, all these studies were retrospective and therapeutically heterogeneous⁽¹⁶⁾.

Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is another marker of systemic inflammatory response used as a prognostic predictor in tumors. A meta-analysis of retrospective studies showed that elevated LMR correlates with shorter total survival in endometrial cancer and other solid tumors, such as colon, kidney, bladder, gastric, and soft tissue cancer⁽⁸⁾.

dla innych krajów Unii Europejskiej⁽⁹⁾. Skuteczność programów wczesnego wykrywania raka szyjki macicy pozostaje wciąż na niesatysfakcjonującym poziomie.

Istnieją sprzeczne doniesienia co do związku uogólnionej reakcji zapalnej z rozwojem raka szyjki macicy. W niedawno opublikowanej metaanalizie obejmującej dziewięć badań – łącznie 2804 pacjentki – wykazano jednak, iż przedoperacyjny wysoki poziom NLR może się wiązać z gorszą prognozą w raku szyjki macicy. Wskazano też na istnienie powiązań między podniesionym poziomem wskaźnika NLR a masą guza, zaawansowaniem w skali Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) oraz zajęciem węzłów chłonnych. Niemniej wszystkie badania były retrospektywne i heterogenne pod względem zastosowanej terapii⁽¹⁶⁾.

Kolejnym wskaźnikiem uogólnionej reakcji zapalnej wykorzystywanym do określania prognozy w nowotworach jest stosunek liczby limfocytów do liczby monocytów (*lymphocyte-to-monocyte ratio*, LMR). W metaanalizie badań retrospektywnych stwierdzono, że podwyższony LMR wiąże się z krótszym czasem całkowitego przeżycia w raku szyjki macicy i innych nowotworach litych, takich jak rak jelita grubego, nerki, pęcherza moczowego czy żołądka oraz nowotwory tkanek miękkich⁽⁸⁾.

Rak jajnika

Rak jajnika cechuje się najwyższą umieralnością spośród nowotworów narządu rodowego. Z uwagi na brak skutecznych badań przesiewowych w ponad 70% przypadków rozpoznawany jest w stadiach III i IV zaawansowania klinicznego, w których odsetek przeżyć 5-letnich wynosi poniżej 30%^(17,18). Podstawą terapii są pierwotne leczenie operacyjne oraz chemioterapia adiuwantowa. Najlepsze efekty leczenia uzyskuje się wtedy, gdy możliwa jest całkowita cytoredukcja. To jeden z najważniejszych czynników prognostycznych w raku jajnika; udowodniono, że nieoptymalne zabiegi cytoredukcyjne istotnie pogarszają rokowanie^(19,20).

Istnieją doniesienia o związku między poziomem białka C-reaktywnego, albumin i innych markerów stanu zapalnego a wynikami terapii^(21,22). Nie odkryto jednak mechanizmu, który tłumaczyłby, w jaki sposób podwyższony poziom CRP wpływa na krótszy okres przeżycia u chorych ze stwierdzonym złośliwym nowotworem jajnika. Od wielu lat trwają prace nad ustaleniem roli białka C-reaktywnego w patogenezie. Metaanaliza sześciu prospektywnych badań potwierdziła wcześniej przyjętą tezę, że wysoki poziom CRP jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby⁽²³⁾.

Poszukuje się też związku między występowaniem zapalenia narządów miednicy mniejszej (*pelvic inflammatory disease*, PID) a rakiem jajnika, jednak metaanaliza 16 badań – obejmująca 9162 pacjentki – nie wykazała zależności⁽²⁴⁾.

W przypadku raka jajnika badano również inne markery nasilenia reakcji zapalnej, takie jak GPS i mGPS. Wykazano, iż podwyższony stosunek CRP do albumin wiąże się z krótszym czasem całkowitego przeżycia u chorych z rakiem jajnika⁽²²⁾.

Ovarian cancer

Of all types of gynecologic malignancies, ovarian cancer is associated with the highest mortality rate. Due to the lack of effective screening strategy, more than 70% of cases are diagnosed at stage III and IV, when the survival rate is below 30%^(17,18). Treatment involves surgery followed by chemotherapy and adjuvant chemotherapy. The best treatment outcomes are achieved when total cytoreduction is possible. This is one of the most important prognostic factors in ovarian cancer; it was shown that suboptimal cytoreduction significantly worsens prognosis^(19,20).

There are reports on the relationship between the levels of CRP, albumins and other inflammatory markers and treatment outcomes^(21,22). However, a mechanism that could explain the way an increased CRP reduces survival in patients with ovarian malignancy remains unknown. For many years there have been ongoing studies investigating the role of CRP in the pathogenesis of cancer. A meta-analysis of 6 prospective studies confirmed the previously accepted thesis that increased CRP is a risk factor for cancer⁽²³⁾.

A relationship is also sought between pelvic inflammatory disease (PID) and ovarian cancer; however, a meta-analysis of 16 studies (9,162 patients) showed no such correlation⁽²⁴⁾. Other markers of increased inflammatory response, such as GPS and mGPS, have also been investigated in relation to ovarian cancer. It was demonstrated that increased CRP/albumin ratio correlates with shorter total survival in patients with ovarian cancer⁽²²⁾.

DII and the risk of gynecologic tumors

There is an ongoing research investigating the impact of dietary habits on gynecologic tumors. The Dietary Inflammatory Index (DII) was developed to investigate the potential impact of diet on inflammatory markers such as IL-1beta, IL-4, IL-6, and IL-10 as well as TNF-alpha and CRP. A 2018 meta-analysis covering 18 papers on the relationship between increased DII and gynecologic tumors demonstrated an increased risk of ovarian and endometrial cancer in obese patients⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONS

The role of systemic inflammatory response in gynecologic malignancies is a subject of many studies. These are mostly retrospective analyses based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio. However, the reliability of NLR is limited due to geographical and racial differences in leukocyte counts. Therefore, other inflammatory markers are thoroughly investigated. Prospective studies in larger patient populations are needed for these markers to be introduced into everyday clinical practice as diagnostic and prognostic biomarkers and to be useful in planning therapeutic management.

DII a ryzyko wystąpienia nowotworów narządu rodowego

Trwają badania nad wpływem sposobu odżywiania na rozwój nowotworów narządu rodowego. Wprowadzono pojęcie *dietary inflammatory index* (DII), określające potencjalny wpływ stosowanej diety na markery stanu zapalnego: interleukiny IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-10 oraz TNF-alfa i CRP. W opublikowanej w 2018 roku metaanalizie 18 artykułów na temat związku między podwyższoną wartością DII a nowotworami ginekologicznymi wykazano zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika i raka endometrium u pacjentek otyłych⁽²⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Rola uogólnionej reakcji zapalnej w nowotworach narządu rodowego stanowi obiekt licznych badań. Większość analiz jest retrospektywna i opiera się na wyliczaniu stosunku całkowitej liczby neutrofilów do liczby leukocytów. Z uwagi na wahania liczby leukocytów w zależności od regionu geograficznego i rasy wskaźnik NLR ma ograniczoną wiarygodność. Szczegółowej analizie poddawane są więc kolejne markery stanu zapalnego. Aby mogły one zostać wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej jako biomarkery diagnostyczne i prognostyczne oraz stały się pomocne w planowaniu postępowania terapeutycznego, konieczne są badania prospektywne na większych grupach chorych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Dupré A, Malik HZ: Inflammation and cancer: what a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 566–570.
2. Canna K, McMillan DC, McKee RF et al.: Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1707–1709.
3. McMillan DC, Crozier JE, Canna K et al.: Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881–886.
4. Ghuman S, Van Hemelrijck M, Garmo H et al.: Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival. *Br J Cancer* 2017; 116: 1358–1365.
5. Mangino G, Chiantore MV, Iuliano M et al.: Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 30: 103–111.
6. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS et al.: The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218–230.
7. Mishalian I, Bayuh R, Levy L et al.: Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1745–1756.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

8. Dolan RD, Lim J, McSorley ST et al.: The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 16717.
9. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [cited: 3 March 2019].
10. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
11. Modugno F, Ness RB, Chen C et al.: Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2840–2847.
12. Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S et al.: Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 226: 25–29.
13. Aoyama T, Takano M, Miyamoto M et al.: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio was a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *Oncology* 2019; 96: 259–267.
14. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B et al.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.
15. Cummings M, Merone L, Keeble C et al.: Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer* 2015; 113: 311–320.
16. Huang QT, Man QQ, Hu J et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8: 16755–16764.
17. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR: *Ginekologia kliniczna*. Vol. II, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 727–733.
18. Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S et al.: Final results of 4-monthly screening in the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS Phase 2). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 5507.
19. Nougaret S, Lakhman Y, Gönen M et al.: High-grade serous ovarian cancer: associations between *BRCA* mutation status, CT imaging phenotypes, and clinical outcomes. *Radiology* 2017; 285: 472–481.
20. Raspagliesi F, Bogani G, Ditto A et al.: Implementation of extensive cytoreduction resulted in improved survival outcomes for patients with newly diagnosed advanced-stage ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3396–3405.
21. Huang QT, Zhou L, Zeng WJ et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41: 2411–2418.
22. Liu Y, Chen S, Zheng C et al.: The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 285.
23. Li J, Jiao X, Yuan Z et al.: C-reactive protein and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7822.
24. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V et al.; on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium: Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a pooled analysis of 13 case-control studies. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 8–20.
25. Liu ZY, Gao XP, Zhu S et al.: Dietary inflammatory index and risk of gynecological cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gynecol Oncol* 2019; 30: e23.